

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ РАСТЕНИЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ANTI-AGE МЕДИЦИНЫ

Деева И.Б., к.м.н., с.н.с. лаборатории биофизических методов диагностики НИИ Физико-химической медицины, научный консультант российского представительства компании О.Т.И. (Италия)

Давно ушли те времена, когда мы старели «натурально». Женщины и мужчины наших дней находятся в непрерывном поиске чудодейственных кремов и пилюль, хирургов-виртуозов и даже целителей-волшебников, способных стереть морщины, воссоздать былые четкие контуры лица и тела, восстановить душевную гармонию, которую может нарушить простой взгляд в зеркало...

К счастью, непрерывный прогресс в медицине и косметологии дает шанс каждому из нас выглядеть моложе. И сегодня главная надежда возлагается на практически неограниченный регенеративный потенциал стволовых клеток.

Наибольший интерес ученых и врачей вызывают эмбриональные стволовые клетки человека, поскольку именно из них развиваются все органы и ткани нашего тела. Интернет заполнен рекламой, уже сейчас обещающей с помощью стволовых клеток вернуть молодость или исцелить от неизлечимых недугов. Однако первое в мире официальное разрешение на проведение клинического испытания *безопасности* (а не эффективности!) использования эмбриональных стволовых клеток было выдано только в начале 2009 года. Шлейф слухов и чрезмерный ажиотаж окружает любую новость с «фронта». Акции научных институтов, посвятивших себя изучению стволовых клеток, разлетаются на бирже как горячие пирожки, а в медицинских академиях проводятся «круглые столы» на тему «Стволовые клетки – насколько это законно?»

Действительно, время, когда мы сможем уверенно, эффективно и безопасно применять стволовые клетки человека, пока еще в будущем. Но, как оказалось, у нас под рукой – другой, причем неиссякаемый, источник стволовых клеток – растения.

Стволовые клетки животных и растений – что общего и в чем различия?

Тысячи лет назад человек открыл и стал использовать удивительную способность растений восстанавливать себя из мельчайших фрагментов. Столетиями позже люди поняли, что эта уникальная регенеративная способность принадлежит так называемым инициальным клеткам, образующим особую ткань растений - меристему. Клетки этой ткани сосредоточены в почках, молодых корешках и проростках. Они сохраняют физиологическую активность и способность к неограниченному делению на протяжении всей жизни растения, иногда - тысячелетиями (рис.1).

Но вопрос о том, являются ли клетки меристемы аналогичными стволовым клеткам животных и человека, долгое время был предметом жарких дебатов в научной среде. И только к 2003 году накопилось достаточно данных, позволивших ответить на него утвердительно.

Итак, в научных исследованиях было установлено, что:

- (1) также как у животных, стволовые клетки растений делятся асимметрично. Это значит, что их потомки могут иметь различную судьбу – либо оставаться стволовыми, либо подвергаться дифференцировке (рис.2);
- (2) стволовые клетки животных и растений экспрессируют специфические молекулы, отличающие их от всех других клеток организма;
- (3) потомки стволовых клеток животных и растений в определенных условиях могут быть возвращены в недифференцированное («стволовое») состояние;

- (4) судьба как самих стволовых клеток, так и их потомков определяется микроокружением, в котором они находятся или в которое попадают – так называемой «нишей» стволовых клеток. Подчеркивая значение «ниши», ученые говорят, что «стволовые клетки – это временные оккупанты постоянного офиса»;
- (5) стволовые клетки животных и растений дают начало клонам специализированных клеток.

И вот здесь кроется главное различие: клетки меристемы – **тотипотентны**, то есть обладают всеми потенциями будущего растения и способны дифференцироваться в любую из его клеток. А у животных и человека тотипотентностью обладают только клетки эмбриона, да и то – лишь во время нескольких первых делений зиготы. Затем это свойство прогрессивно утрачивается, и после рождения в организме человека остаются в лучшем случае **мультипотентные** (например, кроветворные) стволовые клетки, которые могут дать начало только нескольким типам специализированных клеток.

Еще одно важное различие заключается в том, насколько легко специализированные потомки стволовых клеток возвращаются в недифференцированное состояние. Для растений это обычное явление, его пример - вегетативное размножение. У животных такая возможность до недавнего времени научным сообществом вообще отрицалась. Но с тех пор как в 2006 году команде Шинья Яманака (Shinya Yamanaka) из Киотского Университета удалось индуцировать образование стволовых клеток из фибробластов мыши, эта область биологических исследований стала главным поставщиком захватывающих дух научных новостей.

Способы получения стволовых клеток растений:

Биотехнология versus Природа

Наш век – век биотехнологий. Вот и стволовые клетки растений принялись размножать в «биореакторах». Подготовка к такому размножению проводится следующим образом: сначала на кусочке растительной ткани, который называют эксплантом, делают надрез. В месте повреждения клетки начинают делиться и образуют бесцветную клеточную массу – каллус. Это особая ткань, клетки которой обладают некоторыми чертами стволовых. Затем каллус помещают в особые жидкие среды, содержащие питательные вещества, стимуляторы, антибиотики, и наращивают биомассу. Завершает цикл гомогенизация клеток, экстракция и стабилизация необходимых компонентов. Основное преимущество биотехнологического пути – это возможность получения больших количеств стандартизованных экстрактов недифференцированных тканей растения.

Однако прогресс имеет и обратную сторону. Вне организма рост каллусных клеток происходит «анархично», неорганизованно, асинхронно (рис.3а). Ткань растет медленно, селективные вещества действуют на клетки неравноценно, в процессе культивирования они постепенно теряют способность к регенерации... Каллусные клетки в культуре гетерогенны не только по возрасту, но и генетически – число и «качество» хромосом в них может сильно различаться. Это значит, что каллус (в отличие от меристем) – генетически нестабильная система. Метаболически клетки каллуса тоже отличаются как от истинных стволовых, так и от специализированных клеток растений.

И главное – для каждого вида растений приходится подбирать свои, особые условия культивирования. Это замедляет работу по созданию «библиотеки» культур недифференцированных клеток растений и делает конечный продукт достаточно дорогим.

Другой способ получения стволовых клеток растений дала нам сама природа, сосредоточив меристему – сообщество стволовых клеток - в точках активного роста растения. Следуя этому методу, ранней весной собирают части растений, обогащенные меристемой - почки, проростки, молодые корешки и побеги. Затем, свежими, их очищают, размельчают и готовят экстракты. Экстрагирующие смеси, обычно содержащие глицерин,

спирт и воду, являются прекрасными консервантами, поэтому больше никаких посторонних веществ в препараты не добавляют. Интересно, что термин «терапия стволовыми клетками растений» был впервые использован в 1970 году французским врачом Домиником Ришаром (Dominique Richard) именно для описания опыта терапевтического применения экстрактов из ростовых зон растений. Этот метод лечения в Европе и США известен также как «геммотерапия» или «фитоэмбриотерапия».

Конечно, такой вариант приготовления экстрактов растительных стволовых клеток не дает того выхода биологического материала, который может обеспечить биотехнология. Но он сохраняет целостность межклеточных взаимоотношений и позволяет получить гармоничное сочетание «аутентичных» активно действующих веществ (рис.3б).

Биохимические особенности стволовых клеток растений

Есть данные, что недифференцированные ткани растения по своему метаболизму значительно отличаются от зрелых. Их биохимический профиль «заточен» на обеспечение сохранности генетической информации и синхронизацию процессов деления клеток, а биосинтез многих вторичных метаболитов сильно подавлен.

В стволовых клетках отмечается высокая концентрация **«строительных кирпичиков»** - жирных, нуклеиновых и аминокислот, витаминов и кофакторов, ферментов пролиферации и антиоксидантной защиты, энергоемких соединений и компонентов дыхательных систем. Важной чертой меристем является присутствие в них **фитогормонов**. К настоящему времени открыты целые классы этих веществ-регуляторов: ауксины, гиббереллины, цитокинины, брассинолиды, жасмонаты, полиамины, стриголактоны, пептидные гормоны... Эти соединения влияют на рост, развитие и дифференциацию растительных клеток и тканей, помогают им противостоять стрессам, замедляют старение.

Но вот что хочется отметить особо: стволовые клетки растений - это настоящие фабрики по производству **рибонуклеиновых кислот** (РНК). Причем в меристеме их гораздо больше, чем в каллусе. Считается, что эти небольшие молекулы, участвуя в процессах так называемой РНК-интерференции, обеспечивают коммуникацию стволовых клеток, синхронизируют их функционирование, определяют мозаику дифференциальной активности генов. Кстати, одна из функций ауксинов – активация РНК-полимераз – как раз и приводит к увеличению синтеза РНК в стволовых клетках.

Взаимосвязь «параллельных Вселенных»

Не смотря на то, что физиология растений значительно отличается от физиологии животных, эти два царства живого мира тесно взаимосвязаны. Более того, эволюция человека как вида, по сути, определялась окружающим его растительным миром. Поэтому многие молекулярные участники и регуляторы процессов роста и жизнеобеспечения у растений и человека имеют сходное строение и даже выполняют одинаковые функции.

Так, в 2003 году группой ученых из Флорентийского Университета под руководством Фабианы Розати (Fabiana Rosati) были получены данные об удивительном сходстве метаболизма стероидов у человека и растений. Оказалось, что реакции биосинтеза стероидов у этих, казалось бы, столь различных организмов настолько близки, что растительные ферменты (аналоги человеческой 5-альфа-редуктазы) с легкостью обеспечивают взаимопревращения человеческих гормонов, а гомогенат простаты человека конвертирует растительные стероиды точно также, как это происходит у растений. А ведь стероиды играют ключевую роль в передаче сигналов, опосредуют рост, развитие и физиологические ответы организма человека...

Еще один интересный факт: оказалось, что многие фитогормоны не только способны влиять на метаболические процессы, происходящие в организме человека, но и образуются в нем. Вот, например, **абсцизовая кислота**. У растений она выполняет фундаментальную физиологическую функцию адаптации к абиотическому стрессу. Совсем недавно было обнаружено, что абсцизовая кислота синтезируется и экскретируется человеческими гранулоцитами и панкреатическими бета-клетками, стимулирует дифференциацию мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клеток. Получается, что этот новый цитокин человека является ярким примером сохранения биологически активного вещества и его сигнального пути в эволюции живого мира.

Другой пример: долгое время считалось, что **цитокинины** – производные аденозина – это «эксклюзивные» гормоны растений, основная функция которых – замедление процессов старения. Но совсем недавно группе датского профессора Брайана Кларка (Bryan Clark) удалось установить, что в животных клетках тоже содержатся цитокинины. Причем, было показано (правда, пока только в культуре фибробластов), что и у человека эти вещества выполняют ту же самую функцию задержки старения. Как они это делают? Точного ответа на этот вопрос пока еще нет, но некоторые детали уже ясны. Обнаружено, например, что один из цитокининов – кинетин – препятствует возникновению дефектов в рибонуклеиновых кислотах при их «созревании» (сплайсинге).

В стволовых клетках растений найдены также **антиоксидантные ферменты** (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза), нейтрализующие свободные радикалы как у растений, так и у человека; **компоненты системы цитохрома**, которые в человеческом организме обеспечивают клеточное дыхание; **G-белки, митоген-активируемые протеинкиназы** (МАРК) и другие участники сигнальных путей, определяющих рост, размножение, старение или смерть человеческих клеток; **белки-шапероны** (heat shock proteins), которые способны исправлять нарушенную (например, при старении) пространственную организацию белковых молекул.

И это лишь несколько примеров биохимического «взаимопроникновения» двух царств живого мира.

Стволовые клетки растений и старение человека

Понятно, что из стволовых клеток растений невозможно вырастить новый человеческий орган, но им по силам предотвратить ситуацию, в которой возникнет сама необходимость его замены. Действительно, опыт американских и европейских врачей свидетельствует о том, что экстракты меристем позволяют откорректировать многие патологические сдвиги, сопровождающие старение организма, осуществить тонкую «настройку» метаболизма, провести клеточную детоксикацию и репарацию поврежденных компонентов, обеспечить адекватное развитие стрессовых реакций.

К сожалению, разрушающее действие времени сказывается на всех клетках без исключения. Наши стволовые клетки, призванные поддерживать работоспособность органов и тканей, тоже стареют, а их количество с возрастом катастрофически снижается. Если при рождении человека одна стволовая приходится на 10 тысяч других клеток, то к 50-ти летнему возрасту – одна на 500 тысяч!

Совсем недавно, в 2008 году, после того, как в руках ученых оказались стандартизированные экстракты недифференцированных растительных тканей, позволяющие обеспечить воспроизводимость результатов научных экспериментов, появились первые данные, демонстрирующие прямое действие этих экстрактов на стволовые клетки человека. Оказалось, что экстракт каллуса одного из видов яблони увеличивает пролиферативную активность стволовых клеток, выделенных из пуповинной крови человека, а также защищает их от повреждения ультрафиолетом. В модели преждевременного старения фибробластов (клеток с чертами неполной дифференцировки) показано, что экстракт яблони восстанавливает снижающуюся при

старении активность генов, важных для поддержания клеточной пролиферации и обеспечения клеточного роста. При нанесении этого же экстракта на поверхность кожи в зону так называемых «гусиных лапок», после 4-х недель его применения зарегистрировано уменьшение глубины морщин на 15%.

Все это, несомненно, очень интересные данные. И не только для нас – потребителей. Косметические концерны мгновенно выпустили на рынок целые линейки продуктов, содержащих экстракты недифференцированных растительных тканей и предназначенных для коррекции возрастных изменений кожи.

Без сомнения, борьба с внешними признаками старения - дело важное. Однако главной целью anti-age медицины является оздоровление (а, значит, омоложение) организма в целом. И здесь просто необходимо использовать потенциал стволовых клеток растений на системном уровне. Тем более что молекулярные механизмы их благотворного действия, несомненно, гораздо шире упомянутых ранее, а системные препараты на основе растительных меристем уже существуют...

Из Абруццо – с любовью

В зеленом сердце Европы, в одном из самых экологически чистых регионов Италии - Абруццо, треть которого приходится на охраняемые государством национальные парки и заповедники, расположены плантации и парники, в которых, с терпением и любовью ко всему живому, выращиваются ценнейшие лекарственные растения. Из частей этих растений, богатых стволовыми клетками, готовят специальные препараты для решения эстетических проблем, в том числе проблемы старения кожи. Понимая важность холистического подхода к здоровью человека, создатели препаратов не ограничиваются воздействием на кожу и, помимо кремов, производят комплекс средств, не только системно противодействующих старению организма в целом, но и решающих проблему «слабого звена» – того органа, страдание которого наиболее очевидно, или той функции, которая нарушена больше других.

Каким же образом ткани растительных меристем оказываются эффективными в столь разных случаях? Прежде всего, каждое растение имеет специфическую тропность к определенному органу и характеризуется особым спектром действия – это факт общеизвестный. Исключительно важно то, что основа благотворного действия растительных меристем - это детоксикация, которую они запускают на молекулярно-клеточном уровне. Причем, детоксикация «профилактическая» - токсинам просто не дают образовываться в избыточном количестве. Действительно, антирадикальные соединения, которыми богаты экстракты, уменьшают количество свободных радикалов в клетке. Эти, в общем-то необходимые молекулы, накапливаясь, становятся «молекулярными убийцами»: активно взаимодействуют с участниками клеточных метаболических реакций, изменяют их свойства, делают функционально неполноценными, а, значит, превращают в «токсины». Компоненты экстрактов с антиокислительными свойствами прерывают цепные реакции перекисного окисления липидов клеточных мембран, тем самым обеспечивают сохранение их барьерной, транспортной и сигнальной функции. Вещества - хелаторы тяжелых металлов, не позволяют им изменять функции жизненно важных ферментов, в том числе тех, которые отвечают за правильную экспрессию генов. Белки-шапероны исправляют нарушенную укладку белковых молекул, которые, выйдя из строя, тоже увеличивают токсическую нагрузку... Кроме того, экстракты активируют органы выделения и обеспечивают эффективное выведение уже образовавшихся токсинов из организма. Заинтересованный читатель знает, что одна из существующих на сегодняшний день теорий старения объясняет процесс угасания функций как раз накоплением «молекулярных ошибок». Значит, освобождая клетки, органы и ткани от токсинов, экстракты меристем «омолаживают» организм.

Итальянские, а также – с недавнего времени – и российские специалисты эстетической медицины, применяющие инновационные комплексные программы с использованием препаратов стволовых клеток растений, уже отмечают их высокую эффективность как средств anti-age медицины. А глубочайшая внутренняя логика вместе с уникальностью исходных компонентов делает применение этих программ делом простым и безопасным.

Подписи к рисункам

Рис.1

(а) точки активного роста растения, содержащие стволовые клетки; (б) цветочная почка в разрезе, в центре – зона меристемы

Рис.2

Асимметричность деления стволовой клетки

Рис.3

(а) каллусная ткань; (б) цветочные почки